

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名;一般社団法人日本リウマチ学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	2位(全4要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	ミコフェノール酸モフェチル
	販売名	セルセプトカプセル 250
	会社名	中外製薬株式会社
	国内関連学会	日本小児腎臓学会 日本小児リウマチ学会 (選定理由) 関連の要望が提出されているため。
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	ループス腎炎
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	1日 3,000mg まで、1日 2回 12時間ごと
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
「医療上の必要性に係る基準」への該当	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

<p>当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) ループス腎炎は、全身性エリテマトーデス(SLE)の臓器病変のなかでももっとも高頻度かつ重篤なもののひとつで、そのコントロールが SLE 患者の予後を決定づける。SLE は多臓器病変を来す疾患であり、適切な治療がおこなわれない場合の生命予後もしくは腎予後は不良である。ステロイドホルモン剤、および既存の免疫抑制剤によって近年予後は改善したが、依然として既存薬剤に対する抵抗性によるコントロールの困難な症例、長期大量のステロイド使用による多くの問題を伴う症例があり、原疾患および合併症による致死的な臓器病変(腎不全、多臓器不全)を来すことから、重篤性の区分はア(生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患))と判断した。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠) ループス腎炎、とくにIV型・V型は、しばしば難治性であり、既存の治療を施行しても寛解、再燃を繰り返し、次第に腎機能が廃絶していくことがある。 従来から治療の主体はステロイドホルモン剤ではあるが、効果不十分もしくは副作用により治療に難渋する症例が多く存在する。また、寛解導入を目的としてシクロホスファミドが国内外で広く用いられており、2011年に承認されているが、細胞障害性薬剤であるシクロホスファミドには、とくに長期的にみたま場合、発ガン、性腺機能廃絶等の極めて重篤な副作用があることから、SLEが若年女性に好発する疾患であることを考慮した場合、最適な治療法とはいえない。 その代替療法として、海外では比較的副作用の少ない本剤を使用することにより、この疾患の生命予後は改善し、患者のQOLの向上にも多大に貢献していることから、国内においても医療上の有用性は極めて高いものと判断した。</p>
<p>備考</p>	

* 略語一覧: MMF: ミコフェノール酸モフェチル MPA: ミコフェノール酸、IV: 静注シクロホスファミド、LN: ループス腎炎、SLE: 全身性エリテマトーデス、

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国 での承認状況 (該当国にチ ェックし、該当 国の承認内 容を記載す る。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
	欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所に下線)	
米国	販売名(企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
英国	販売名(企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名(企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名(企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
加国	販売名(企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪国	販売名(企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
欧米等 6 か国 での標準的使 用状況 (欧米等 6 か 国で要望内 容に関する承 認がない適応 外薬について のみ、該当国 にチェックし、 該当国の標	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]	
	欧米各国での標準的使用内容(要望内容に関連する箇所に下線)	
米国	ガイドライン 名	National Guideline Clearinghouse ¹⁾
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連	Treatment 3. Pharmacologic therapy (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, hydroxychloroquine,

<p>準的使用内容を記載する。）</p>	<p>のある記載箇所)</p>	<p>corticosteroids, immunosuppressive drugs [e.g. azathioprine, cyclophosphamide, methotrexate, mycophenolate])</p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>記載なし</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>記載なし</p>
	<p>備考</p>	<p>北米においてMMFが標準的にLupusに使用されていることを明らかにした報告が行われている。ACR2010(アメリカリウマチ学会学術集会抄録集) 1866 Mycophenolate Mofetil (MMF): Physician Prescribing Practices.²⁾ Seema Malani¹ and Ellen M. Ginzler². 1SUNY Downstate Medical Center, Brooklyn, NY, 2SUNY-Downstate Medical Center, Brooklyn, NY Aim: To determine physician prescribing practices for mycophenolate mofetil (MMF, CellCept®) in North America Purpose: MMF is commercially available and used off-label for the treatment of SLE but consensus guidelines for its use in lupus and other autoimmune diseases are lacking. We were interested in learning the prescribing practices for MMF among rheumatologists and nephrologists, and their experience with efficacy and toxicity. Method: Approximately 700 adult and pediatric rheumatologists and nephrologists interested in SLE from the U.S. and Canada were invited via e-mail to complete an electronic survey, including 20 questions regarding their practice setting, ethnic composition of patients treated, dose and duration of MMF use, ethnic differences in response to MMF, and MMF use for</p>

		<p>extra-renal lupus and other autoimmune diseases.</p> <p>Results: 141 physicians responded to the survey. The majority were rheumatologists (95.5%) with 3.5% nephrologists; 55% practice in an academic institution. The majority (60%) treat 10–50 SLE patients/month.</p> <p>African-American/Afro-Caribbeans and Caucasians were the predominant population. 57% of respondents prescribe steroids with MMF as first line therapy for active lupus nephritis, predominantly for class III and IV nephritis; 36% favor steroids plus IV cyclophosphamide (IVC). 38% of respondents continue to prescribe MMF for treatment of severe active nephritis with worsening renal function. 85% of academic vs. 71% of private physicians prescribe MMF for both induction and maintenance in lupus nephritis (p_0.04). For patients who relapse on maintenance MMF, a similar number of respondents prescribe IVC for reinduction followed by maintenance MMF vs. azathioprine maintenance. Most respondents (75%) attempt a target MMF dose of 3 grams/day. 52% prefer to continue MMF indefinitely while 41% taper and discontinue the dose after achieving remission. 53% of respondents found no racial difference in response to MMF, while 23% did not have a heterogeneous racial population. Few commented on a need for a higher MMF dose in African-American patients. MMF use for extra-renal lupus manifestations was reported for pulmonary disease (65%), hematologic (57%), cutaneous (48%), neuropsychiatric (44%), and arthritis (41%). MMF use in other autoimmune disease included systemic</p>
--	--	---

		<p>vasculitis (56%), inflammatory myopathies (50%), interstitial lung disease (44%), systemic sclerosis (33%).</p> <p>Most respondents change from MMF to other maintenance drugs only for side effects or insurance coverage issues. GI side effects were the most common adverse events reported (84%), followed by infection (30%), and hematologic events (27%).</p> <p>Conclusion: Despite a lack of guidelines for MMF use, it is the first choice therapy both in remission induction and maintenance of lupus nephritis. Most physicians continue MMF for a long duration. There also appears to be considerable use of MMF for treatment of extra-renal manifestations of SLE.</p>
英国	ガイドライン名	EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) ³⁾
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>Lupus nephritis: treatment (Tables 3, 5)</p> <p><i>Recommendation</i></p> <p><i>In patients with proliferative lupus nephritis, glucocorticoids in combination with immunosuppressive agents are effective against progression to end-stage renal disease. Long-term efficacy has been demonstrated only for cyclophosphamide-based regimens, which are however, associated with considerable adverse effects. In short- and medium-term trials, <u>mycophenolate mofetil has demonstrated at least similar efficacy compared to pulse cyclophosphamide and a more favorable toxicity profile: failure to respond by 6 months</u></i></p>

			<p><i>should evoke discussions for intensification of therapy.</i></p> <p><i>Flares following remission are not uncommon and require diligent follow-up.</i></p>
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連 のある記載箇 所)		記載なし
	ガイドラインの 根拠論文		<p>Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. ⁴⁾ Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. N Engl J Med 2000;343:1156–62.</p> <p>Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative⁵⁾ lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 2005;16:1076–84.</p> <p>Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis.⁶⁾ N Engl J Med 2005;353:2219–28.</p> <p>Ong LM, Hooi LS, Lim TO, Goh BL, Ahmad G, Ghazalli R, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis.⁷⁾ Nephrology (Carlton) 2005;10:504–10.</p> <p>Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O’Nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. ⁸⁾ N Engl J Med 2004;350:971–80.</p>
	備考		欧州リウマチ学会のガイドラインであるため、欧州全体に影響力があるものと考えられるが、代表し

			て英国の欄に記載した。
独国	ガイドライン名		英国と同様
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
	ガイドラインの根拠論文		
	備考		
仏国	ガイドライン名		英国と同様
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
	ガイドラインの根拠論文		
	備考		
加国	ガイドライン名		不明
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		

		載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	不明
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
	備考		

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 臨床的有用性について

(ア) 検索方法: 以下の3方法にて検索を行った。

下記の複数の報告のうち、欧米のガイドライン(欧州学会ガイドライン)で引用されている文献を中心に、ループス腎炎治療薬ミコフェノール酸モフェチルのヒトにおける有効性及び安全性の評価が可能である文献を選択し引用した。

また、直近の主要学会である2010年のアメリカリウマチ学会の抄録集より、企業主導治験の演題を選定した。この重要な試験成績は近い将来論文化されることが期待される。

残念ながら、国内における報告は、評価に値するものは無かった。

①PubMed(("lupus nephritis"[MeSH Terms] OR ("lupus"[All Fields] AND "nephritis"[All Fields]) OR "lupus nephritis"[All Fields]) AND mycophenolate[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND Randomized Controlled Trial[ptyp])=17 Aug.24.2011

②EMBASEにおいても同数の報告が検索された。

③国内検索対象データベース:

JMEDPlus (1981-) (5,933,845 件 2011.08.17 現在 最新レンジ:201119)
セッション番号:OG0U4GT005

JAPICDOC (1983-) (392,113 件 2011.08.19 現在 最新レンジ:201105)

■ 検索条件:

L2 SEARCH (ループス腎炎+全身性エリテマトーデス+SLE)*(ミコフェノール酸モフェチル+MMF+ミコフェノール酸)*(臨床研究+臨床試験) 23

ヒット件数: 23 件

2) 薬物動態試験について: 以下の検索式により検索を行った。

下記の複数の報告のうち、ループス腎炎治療薬ミコフェノール酸モフェチルのヒトにおける臨床用量の評価が可能である文献を選択し引用した。

PubMed : mycophenolate[All Fields] AND ("lupus nephritis"[MeSH Terms] OR "lupus"[All Fields]) AND ("mycophenolic acid"[MeSH Terms] OR ("mycophenolic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "mycophenolic acid"[All Fields]) AND ("pharmacokinetics"[Subheading] OR "pharmacokinetics"[All Fields] OR "pharmacokinetics"[MeSH Terms]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND Clinical Trial[ptyp])=5

(1) 無作為化比較試験等の公表論文

Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. ⁹⁾

背景: 長期に渡る免疫抑制療法は、ループス腎炎の再燃を予防するには充分ではない。この医師主導無作為化臨床研究では、維持療法においてミコフェノール酸モフェチル(以下 MMF) がアザチオプリン(以下 AZA) に対する優越性についての検討が行われた。

方法: 全体で 105 例の増殖性ループス腎炎が含まれていた。全ての症例が 3 回の IV メチルプレドニゾロンパルス療法(750mg)に引き続いて経口ステロイド、6 回の隔週 IV シクロfosファミトパルス療法(500mg)の投与を受けた。開始時点で無作為化割付が行われ、アザチオプリン(目標投与量: 2 mg/kg/日)あるいはミコフェノール酸モフェチル(目標投与量: 2 g/日)の投与が 12 週間以降に行われた。分析は ITT で行われ、フレアまでの期間がプライマリーエンドポイントとされた。平均フォロー期間は 48 週間であった。

結果: 開始時の臨床的、生物学的、病理的な背景因子は AZA と MMF 群で違いは無かった。腎機能のフレアまでの期間、重篤な全身的フレア、フレア開始、腎臓の寛解は全て統計学的な差はなかった。3 年以上の期間において、24 時間尿タンパク、血清クレアチニン、血清アルブミン、血清 C3、ヘモグロビン、全体的な疾患活動性スコアは両群において同様の改善が見られた。血清クレアチニンの 2 倍化は AZA 群で 4 例、MMF 群で 3 例に見られた。血液学的血球減少以外の有害事象には、両群間で差が見られなかった。血液学的血球減少は有意に AZA 群で多く見られたが、投与中止は 1 症例のみであった。(p=0.03)

結論: 腎フレアは MMF 群で少なかったが、統計学的な差までは達しなかった。

Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis: findings in a multicenter,

prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial. ¹⁰⁾

目的: ループス腎炎における腎外病変について、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)と IV シクロフォスファミド(IVC)の効果の比較検討

方法: 活動性のループス腎炎患者(腎生検にて WHO Class III-V 診断)370 例が本試験に登録され、ミコフェノール酸モフェチル(MMF: 目標投与量 3g/日)あるいは IV シクロフォスファミド(IVC: 0.5-1.0 g/m²/月)が減量ステロイドに 24 週間併用投与された。腎外病変の結果は英国ループス評価グループ疾患活動指数(BILAG)、ループスエリトマトーデスのエストロゲン安全性評価(SELENA)、全身性ループスエリトマトーデス疾患活動指数(SLEDAI)および免疫学的変数で評価された。

結果: 両群とも古典的な BILAG 指数の変化による全身の疾患活動度については、効果的であった。各治療群とも寛解が導入された。また、SELENA-SLEDAI による測定において、特に皮膚粘膜、筋骨格系、心血管、呼吸器、血管炎システム、フレアは稀であった。また、補体の C3、C4、CH50 のレベル、抗 2 重鎖 DNA 抗体価は MMF、IVC の治療後に正常化した。

結論: 両群の腎臓システムに対する治療効果に加えて、この解析では腎臓以外に対する寛解導入をも示すことができた。腎臓、腎外病変の改善効果については、MMF と IVC の間に明白な違いはない。以上より、腎生検で証明されたループス腎炎症例の腎病変、腎外病変に対し、MMF は IVC の適切な代替療法である。

Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. ¹¹⁾

目的: B 細胞は SLE の病因に対して、寄与することがありえる。また、リツキシマブは B 細胞の枯渇化を引き起こす。この予備的な SLE に対する第 II/III 相試験では、活動性の腎外病変を有する中等度から重症の SLE 症例に対し、プラセボに対するリツキシマブの有効性、安全性を検討した。

方法: 試験前の免疫抑制療法施行にも係わらず、BILAG の A スコアが 1 以上あるいは B スコアが 2 以上の症例が登録され、この免疫抑制療法が試験期間中にも継続された。プレドニゾロンが追加投与され、その後、減量された。症例はリツキシマブ群 2 に対しプラセボ群 1 の割合で割付され、それぞれ 1、15、168、182 日に投与された。

結果: 257 例が ITT 解析されたが、試験前の免疫抑制はアザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチルあるいはメソトレキサートに分類された。53%の症例では BILAG A スコアが登録時 1 以上であり、57%の患者はステロイド依存性の状態と分類された。AUC、この画期的な分析に関して、リツキシマブとプラセボの比較では BILAG で定義された反応を含むプライマリーエンドポイントおよびセカンダリーエンドポイントのいずれにおいても差が見られなかった。プライマリーエンドポイントのリツキシマブの有益な効果はアフリカンアメリカンおよびヒスパニック

のサブグループでのみ観察された。安全性、忍容性は両群間で差はなかった。

結論: この EXPLORER 試験では中等度から重度の活動性SLE症例が登録され、積極的な背景治療と非反応例の敏感なカットオフ基準が採用された。プライマリーエンドポイントおよびセカンダリーエンドポイントのいずれにおいてもリツキシマブとプラセボの比較において差が見られなかった。患者集団、バイオマーカー、探索的なアウトカムモデルを今後検討することによりSLEの臨床研究のデザインは改良されるかもしれない。

Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. ¹²⁾

クラス5に分類されるループス腎炎は腎生検で証明されたSLEの1/5に見られる。このグループの患者に対する治療効果を検討するために、我々は多様な民族、人種の純粋なクラス5のループス腎炎症例について2つの大規模無作為化多施設臨床研究を統合して分析した。この患者群は導入療法として、MMFあるいはIVCの投与を24週間受け、蛋白尿の変化と血清クレアチンをエンドポイントとしていた。介入群と対照群の平均値の差、統合オッズ比、信頼区間は変量効果モデルを使用して計算された。クラス5の計84症例が均等にMMF、IVCの2群に分けられ、各群の背景因子には差は無かった。各群の中で、MMF群では33例、IVC群では32例が24週間の投与を完遂していた。各群の比較では、主要評価項目の平均値には差がなかった。

また、未完遂例、死亡例に関しても、差がない結果であった。ネフローゼ症候群の症例においても部分寛解あるいは尿蛋白の変化には両群間で明確な差は見られなかった。したがって、クラス5のループス腎炎の寛解導入療法について、MMFはIVCとの効果に違いはないことが示された。

Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. ¹³⁾

最近の臨床研究により、ループス腎炎の治療において、MMFがIVCに対して有意性があるかもしれないことが示唆されている。しかしながら、この2つの治療法について、国際無作為化比較試験は行われていない。

我々は活動性のループス腎炎に対する国際的2相試験(導入および維持)に関して、導入療法におけるMMFとIVCの比較をここに報告する。24週間の導入研究において370例のクラス3~5のループス腎炎患者をオープンラベルのMMF群(目標投与量3g/日)対IVC群(0.5 to 1.0 g/m²/月)に無作為に割付した。両群ともプレドニゾロンの併用投与を受け、投与量は最大開始用量60mg/日から減量した。

1次エンドポイントとしては、尿蛋白対クレアチニン比の減少あるいは血清クレアチニンの改善とされた。副次エンドポイントには、腎機能の完全寛解、全身的疾患活動性および障害と

安全性が含まれた。総合的な治療反応率としては、両群間に統計的な差を見出すことができなかった。MMF 群では 185 例中 104 例(56.2%)、IVC 群では同じく 185 例中 98 例(53.0%)であった。副次エンドポイントについても両群で同様であった。死亡例は MMF 群において 9 例、IVC 群で 5 例にみられた。また、両群間で有害事象、重篤な有害事象、感染症の発現率についても統計的な差は見られなかった。両群の多くの症例で臨床的改善が経験されたにも関わらず、この試験の主要な目的である MMF の IVC に対する優越性を示すことは達成されなかった。

Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. ¹⁴⁾

び慢性増殖性ループス腎炎の治療の進歩にも関わらず、クラス 5+4 のループス腎炎に対する治療は満足なものではない状況が続いている。この前向き研究では 40 例のクラス 5+4 のループス腎炎に対する導入療法としてタクロリムス+MMF+ステロイド群(マルチターゲット療法)あるいは IVC 群に無作為に割付された。患者は 6 ヶ月で完全寛解が達成されない場合には、9 ヶ月間投与が延長された。ITT 解析で 6 ヶ月、9 ヶ月の時点でマルチターゲット療法の高い完全寛解率が明らかとなった。(それぞれマルチ 50%、65%、IVC5%、15%)また、6 ヶ月時点において、各群 8 例(40%)が部分寛解、9 ヶ月時点においてマルチターゲット療法で 6 例(30%)が IVC 療法で 8 例(40%)が部分寛解を経験していた。この試験においては死亡例はなかった。多くの有害事象の項目において、マルチターゲット療法では、少ない頻度で発現していた。カルシニューリン阻害薬による腎毒性は観察されなかったが、3 例で新規高血圧症の発現が見られた。結論として、マルチターゲット療法は IVC 療法に比べてクラス 5+4 のループス腎炎に対する完全寛解に優れており、良好な忍容性であった。

Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. 6)

背景: 不確かな連続した症例あるいは小規模の前向き比較試験によって、MMF はループス腎炎治療に対して有効である可能性が示唆されている。

方法: 我々は、活動性のループス腎炎に対して、導入療法として経口 MMF(開始用量 1000mg/日から 3000mg/日まで増量)対毎月 IVC(0.5/m² から 1.0g/m² まで増量)の 24 週間の無作為化オープンラベルの非劣勢試験を実施した。初期に治療効果が見られない症例には 12 週時点で、治療法の変更が認められた。この臨床研究実施要綱には、補助療法あるいはステロイドの減量方法も明記された。1 次エンドポイントは 24 週時の完全寛解(腎機能異常の正常化、試験開始時の正常値の維持)、副次エンドポイントとしては、24 週時の部分寛解とされた。

結果: 140 例の症例が登録され、71 例が MMF、69 例が IVC の投与に無作為化に割り付けられた。12 週時点において、56 例の MMF 投与例、42 例の IVC 投与例が早期に十分な治療反応を得た。ITT 解析の結果、MMF 群 71 例中 16 例(22.5%)、IVC 群 69 例中 4 例

(5.8%)が完全寛解で 16.7%の疑う余地の無い差が見られた。(95%信頼区間 5.6–27.9%、 $P=0.005$)事前に規定された非劣勢の基準を満たし、IVC に対する MMF の優越性がはっきり示された。部分寛解は各 71 例中 21 例(29.6%)69 例中 17 例(24.6%)に見られた。($P=0.51$)IVC に割付された 3 例が死亡し、2 例は試験で規定された治療中であった。

MMF 群では、重篤な感染症と入院は少なかったが、下痢が多く発現した。

結論:この 24 週間の臨床研究の中では、ループス腎炎の寛解導入療法において MMF は IVC よりも効果的であり、副作用プロファイルも良好であった。

Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. ⁷⁾

背景:この新規臨床研究の目的は、MMF の増殖性ループス腎炎に対する導入療法の効果を評価することである。

方法:新規に WHO 分類の 3 型あるいは 4 型のループス腎炎と診断された 8 施設からの 41 例の症例が、併用薬にステロイド+MMF2g/日あるいは IVC0.75-1 g/m² の 6 ヶ月投与群に無作為に割付られた。

結果:寛解は IVC 群 25 例中 13 例(52%)、MMF 群 19 例中 11 例(58%)に見られた。($P = 0.70$)また、IVC 群で 12%、MMF 群で 26%の完全寛解が達成された。($P = 0.22$)ヘモグロビン、赤血球沈査、血清アルブミン、血清補体、尿蛋白、尿中の活性、腎機能、SLE の活動性指数は両群間で差がなかった。治療終了時の 24 例のフォロー腎生検では活動性の減少が両群で見られた。chronicity index は両群で増加していたが、IVC 群でのみ有意差が見られた。有害事象は同程度であった。主要な感染症は両群で 3 例づつに発現した。消化器症状には差がなかった。

結論:MMF とステロイドの併用療法は中等度から重症の増殖性ループス腎炎に対して効果的な導入療法である。

Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. ⁵⁾

MMF とシクロフォスファミド投与後のアザチオプリン療法(CTX-AZA)はび慢性増殖性ループス腎炎(DPLN)に対して、短期的には同様の効果が示されているが、MMF には関連する薬剤毒性が少ない。延長された長期投与試験(フォロー中央値 63 ヶ月)の結果では、DPLN に対する MMF の持続的な導入から維持療法としての役割の評価が示されている。

プレドニゾン併用下にて、MMF 投与群が 33 例、CTX-AZA 群に 31 例が無作為に割り付けられた。導入療法においては、各群 90%以上が好ましい反応(完全あるいは部分寛解)を示した。

試験期間中は、両群で血清クレアチニンは安定していて、差がなかった。クレアチニンクリアランスは MMF 群で有意に増加したが、群間比較では統計的な差は無かった。血清学的、尿蛋白の改善には差がなかった。フォロー期間中にクレアチニンの 2 倍化は MMF 群で 6.3%、CTX-AZA 群で 10%に見られた。(P = 0.667)

12 ヶ月あるいは 24 ヶ月以上の MMF 治療期間において、再燃なしの生存と再燃のハザード比は両群間で同様であった。(各 MMF11 例、CTX-AZA 9 例)MMF 群では感染症、入院が必要な感染症を減少させることに関係していた。(各 P = 0.013 and 0.014). 複合エンドポイント(末期腎不全あるいは死亡)において、CTX-AZA 群では、4 例、MMF 群では無かった。(P = 0.062)

中国人のび慢性増殖性ループス腎炎患者においては MMF とステロイドの併用療法は導入～維持療法において、継続的に効果的な治療法である。

Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. ⁸⁾

背景: 長期シクロfosファミド療法は増殖性ループス腎炎患者の腎生存を高める。しかしながら、シクロfosファミドの効果は毒性との比較で慎重に評価しなければならない。

方法: 59 例のループス腎炎 (WHO分類でクラスIII: 12 例、クラスIV: 46 例、クラスVb: 1 例) が最大 7 回の IVシクロfosファミド+ステロイドの寛解導入療法 (1 回/月、体表面積 0.5 ~1.0 g/m²) を受けた。その後、症例は無作為に以下の 3 種の維持療法に割り付けられた。維持療法: 年 4 回の IVシクロfosファミド、経口 AZA(1~3 mg/Kg/日)、経口 MMF (500~3000mg/日) を各 1 年~3 年の投与が行われた。登録時の患者背景は、chronicity index を除いては、3 群間で類似していた。

(シクロfosファミド群は MMF 群よりも有意に低値であった。P=0.009)

結果: 試験期間中に 5 例の患者が死亡 (4 例 IVC 群、1 例 MMF 群) し、5 例の患者が慢性腎不全 (3 例 IVC 群、AZA 群、MMF 群各 1 例) をおこした。72 ヶ月のイベントフリーサバイバル率 (複合主要評価項目: 死亡、慢性腎不全) は MMF 群と AZA 群でシクロfosファミド群よりも高かった。(各 P=0.05 and P=0.009) 再発フリーサバイバルは MMF 群でシクロfosファミド群よりも高かった。(P=0.02) 入院、無月経、感染症、悪心、嘔吐は MMF 群、AZA 群で有意にシクロfosファミド群より低かった。

結論: 増殖性ループス腎炎に対し、短期の IVC 療法に引き続く MMF あるいは AZA 療法は長期 IVC 療法よりも効果的かつ安全性が高いことが明らかになった。

Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis.

4)

背景: シクロfosファミドとステロイドの併用療法は重症のループス腎炎に対し効果的であるが、重篤な有害事象がある。MMF はシクロfosファミドの代替療法になりえるかどうかは明らかになっていない。

方法: 42例のび慢性増殖性ループス腎炎に対し、我々は効果、副作用について、MMF+ステロイド12ヶ月間療法とシクロフォスファミド+ステロイド療法6ヶ月間に引き続いて、AZA+ステロイド6ヶ月間療法の比較を行った。完全寛解は24時間あたり尿蛋白排泄が0.3g未満、尿沈査正常、血清アルブミン正常、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランスが登録時から15%未満の増加と定義された。部分寛解は24時間あたり尿蛋白排泄が0.3~2.9g、血清アルブミンが30g/L以上と定義された。

結果: 21例のMMF群(Group1)中81%が完全寛解、14%が部分寛解を得た。シクロフォスファミド+ステロイド療法6ヶ月間に引き続いて、AZA+ステロイド6ヶ月間療法群(Group2)では完全寛解76%、部分寛解14%であった。蛋白尿、血清アルブミン、クレアチニン濃度の改善は2群間で同程度であった。各群1例づつが副作用のために中止された。感染症は19%(Group1)33%(Group2)に見られた。(P=0.29)その他の有害事象はGroup2にのみ見られ、無月経23%、脱毛19%、白血球減少10%、死亡10%であった。ループス腎炎の再燃は各15%、11%であった。

結論: び慢性増殖性ループス腎炎の治療としては、MMF+ステロイド併用療法がシクロフォスファミド+ステロイド療法に引き続くAZA+ステロイド療法よりも効果的で毒性も少なかった。

2010 アメリカ移植学会における企業主導治験報告(ループス腎炎維持期)

Aspreva Lupus Management Study (ALMS): Maintenance Results. ¹⁵⁾

背景: 36ヶ月のALMSの維持期試験において、6ヶ月の導入療法期間中に部分あるいは完全寛解が達成された活動性のループス腎炎症例に対し、MMFとAZAの効果、安全性の比較が行われた。

方法: 症例は再度1対1の無作為に割付され MMF(2g/日)+プラセボあるいはAZA(2mg/Kg/日)+プラセボの2重盲検比較が行われた。症例は最大10mg/日のプレドニゾン相当のステロイド併用が許された。1次評価(効果)としては、治療失敗(死亡、末期腎不全、血清クレアチニンの2倍化の維持、尿蛋白あるいは腎機能としての腎フレア、救済的なステロイド治療の要求)までの期間で判定された。主要な2次変数としては、前記の各イベントまでの期間、完全寛解、腎あるいは腎外病変の寛解の複合的評価、主要な腎外病変のフレア(英国ループス評価グループBILAG: カテゴリーAスコア、1つの腎外あるいは同時発生している3つの系統カテゴリーBスコア)と有害事象とした。

結果: 227例の症例が登録され、127例が完遂された。(MMF, 73/116 [62.9%]; AZA, 54/111 [48.6%])登録時点の患者、疾患背景は両群間で類似していた。MMF群はAZA群に対し、主要評価項目である治療失敗までの期間において有意に優れていた。(log-rank test P=0.003)MMF群は、腎フレア、救済療法までの期間の項目について優位に優れていた。(各P=0.027、P=0.017)他の全ての1次効果判定変数の要素においても、MMF群で好ましい数値上の利益が示された。(末期腎不全までの期間P=0.069、血清クレアチニンの持

続的な2倍化までの期間 $P=0.073$)また、MMFは副次的評価項目においてもAZAよりも優れていた。(最初の確認されたあるいは推定された腎フレア: $P=0.012$)腎、腎外の複合寛解期間、主要腎外フレアについては、2群間で差が見られなかった。(各 $P=0.416$ 、 $P=0.936$)MMFのAZAに対する優越性は、導入療法(MMFあるいはIVC)、人種、地域には関係なく安定していた。有害事象の発生頻度はMMFとAZAの両群間で類似していた。両群とも最も頻度が多い有害事象は

感染症と消化器症状であった。数値上、少なくとも1つ以上の重篤な有害事象はMMF群で少なかった。(MMF27/115 [23.5%] vs AZA37/111 [33.3%])AZA群で試験期間中に1例、治療に関係ない死亡例が見られた。

結論:活動性のループス腎炎のMMFあるいはIVC導入療法にて反応性が見られた後の維持療法において、ステロイド併用下のMMFはAZAに比べて、腎臓の反応維持および再燃の予防において有意に優れていた。

<日本における臨床試験等>

1) 特になし

2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

Peer-reviewed journal の総説としては、ヨーロッパにおけるガイドラインの筆頭著者が、中等度～重症のループス腎炎に対して、以下の治療アルゴリズム(Fig.1)を提唱し、広く受け入れられている。¹⁶⁾さらにUSの基幹施設であるマイアミ大学では、MMFを含む治療が1stLineであることが報告されている。¹⁷⁾

また、コクラン Controlled Trials Register (CCTR) や MEDLINE で無作為化比較試験に絞って検索し、複数のレビューが行われている。レビューの結果、MMF 投与により標準療法と比較して同程度以上の改善、副作用の軽減が認められている。¹⁸⁾¹⁹⁾

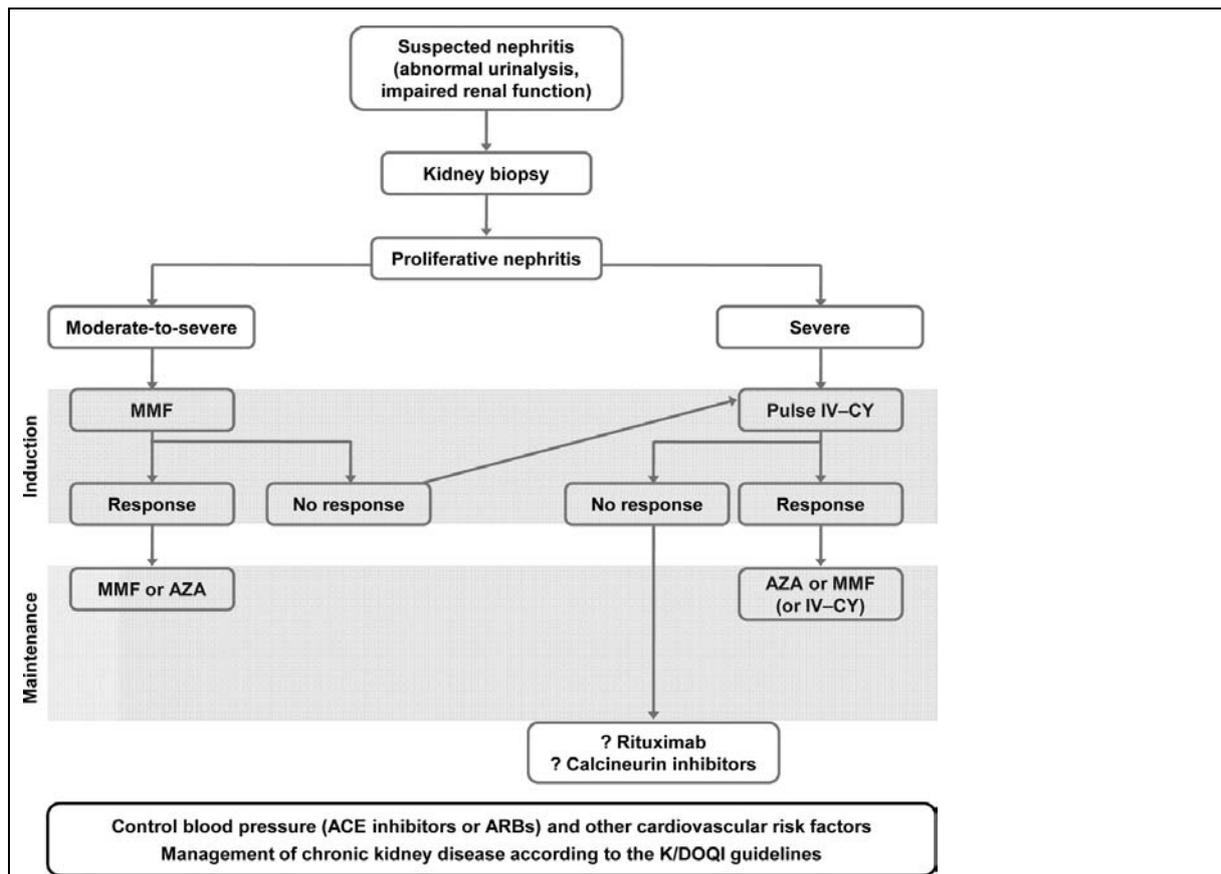


Fig.1 ループス腎炎の治療アルゴリズム

ACE, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; AZA, azathioprine; K/DOQI, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; MMF, mycophenolate mofetil.

Mycophenolate Mofetil for Induction Treatment of Lupus Nephritis: A Systematic Review and Metaanalysis¹⁸⁾

目的: ループス腎炎の導入療法に対するMMFの効果、安全性のCYCと比較を系統的に評価すること

方法: Medline、Embase、Cochrane、あるいは主要国際学会にて、報告されている無作為化比較試験を検索した。試験期間、長期フォローData中の主要な結果として腎寛解(完全、部分、全般)、副次的結果として有害事象とされた。Dataは群間で比較され、相対リスクあるいは95%信頼区間が計算された。

結果: 4試験、618症例が包括された。MMFはCYCに対して、腎寛解において優越性は見られなかった。(partial RR 0.94, 95% CI 0.80 to 1.12; complete RR 0.67, 95% CI 0.35 to 1.28, and overall

RR 0.89, 95% CI 0.71 to 1.10) 脱毛(RR 5.77, 95% CI 1.56 to 21.38)、無月経(RR 6.64, 95% CI 2.00 to 22.07)に関しては、CYC群に比べて、MMF群で有意に少ない結果であった。これらの結果の解釈には、信頼区間の広さについて注意を要する。感染症、白血球減少、消化器症状、水痘、末期腎不全、死亡に関しては、試験期間および長期フォロー期間に

において差が見られなかった。

結論:我々は、ループス腎炎の導入療法において、MMFのCYCに対する優越性を示すことはできなかった。MMFにより治療された症例では、一定の副作用については減少することが示された。MMFはループス腎炎の導入療法において、CYCの代替療法として使用が可能である。

Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials¹⁹⁾

背景:これまでの重症ループス腎炎に対する MMF の治療に関する臨床研究結果は、完全に合意されてはいない。この無作為化比較試験のメタアナリシスでは、重症ループス腎炎の導入療法と維持療法における MMF 投与による利益と損害を評価した。

目的:我々は、Medline、EMBASE とコクランデータベースにて、ループス腎炎治療に対する MMF と他の免疫抑制療法と比較した無作為化比較試験を検索し、導入療法の寛解、副作用、予後、あるいは維持療法の予後、副作用を抽出し、これらの無作為化試験結果を統合し相対リスクを要約を行った。

結果:我々は、5 つの無作為化臨床試験の 307 例を分析した。重篤なループス腎炎に対して、4 つの無作為化臨床試験からのデータでは導入療法における MMF とシクロフォスファミドの比較、2つの無作為化臨床試験からのデータでは維持療法における MMF と AZA の比較を行った。

全体では、MMFの導入療法はCYCに比べて、感染症のリスクを有意に減少させた。(RR 0.65, P<0.001)また、MMFは完全寛解率を有意に向上させた。(RR 3.10,P=0.006)

導入療法におけるIVCとの比較では、白血球減少症を有意に減少させた。(RR 0.66, P=0.04)

導入療法においては、予後あるいは他の副作用はMMFとIVCの差は無かった。

維持療法において、MMF投与群とAZA投与群の比較では、予後、無月経、水痘ヘルペスのリスクには差がなかった。

結論:MMFは重症のループス腎炎の寛解導入療法において、IVCとの比較において、高い有効性、低い副作用頻度を示した。重症のループス腎炎維持療法においてもMMFは、予後、無月経、水痘ヘルペスのリスクには差がなかったが、代替療法になりえる。

(3)教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)Harrison's Principles of Internal Medicine 18ed

最新の教科書においても、重症の SLE に対する治療アルゴリズムには、寛解導入、維持療法として、MMF の投与が推奨されている。(Fig.2)

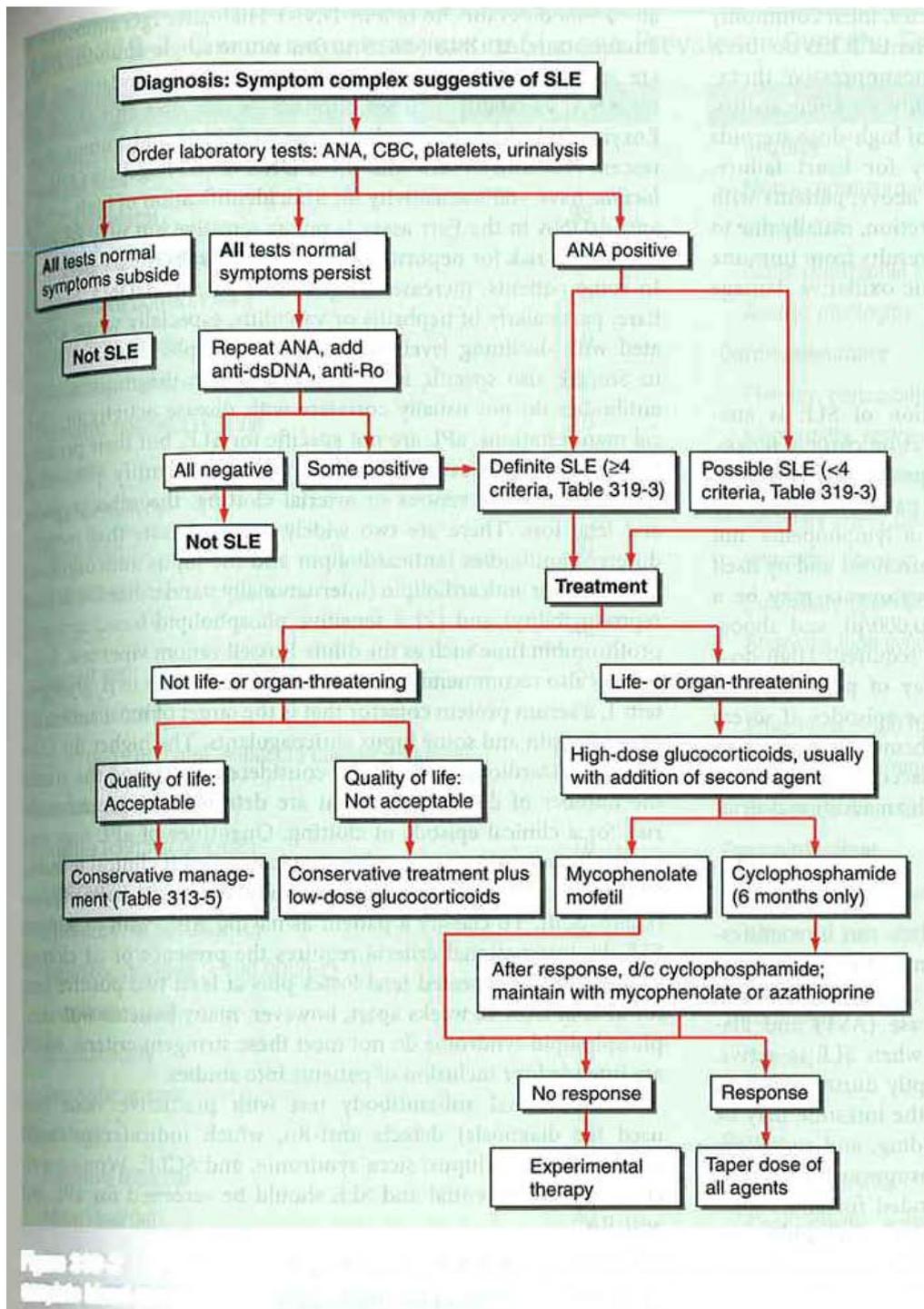


Fig.2 SLE に対する診断と初期治療のアルゴリズム

導入期の投与量は 2~3g/日、維持期の投与量 1.5~2g とされている。本邦で承認された AZA は、効果が充分ではないので、他の免疫抑制薬に不耐用な症例への投与が推奨されている。

<日本における教科書等>

国内の教科書あるいは最新の成書においても、MMFによる治療が広く推奨されている。

1)メルクマニュアル日本語版(Web)

ループス腎炎1)治療

多くの専門家は、より中毒性の高いシクロホスファミド維持レジメン(6または7カ月間の静脈内シクロホスファミド毎月投与による導入後)をミコフェノール酸を使用するプロトコル(500mg~1g, 経口にて1日2回)またはアザチオプリン(2mg/kg, 経口にて1日1回, 最大150~200mg/日)に代替しつつある。低用量プレドニゾンを継続し(0.05~0.20mg/kg, 1日1回), 疾患活動性にに基づき調整する。維持療法の継続期間は最低1年である。

2)今日の治療指針 2011 Vol.53

SLE B 難治性病態に対する治療

これ以外にシクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチルなどが臨床現場で使われる。これらの薬剤は保険適応がないことに注意する必要がある。

3)最新医学別冊 新しい診断と治療のABC 67 /免疫6

全身性エリテマトーデス(SLE)の治療の中心はステロイド療法であるが、ステロイド抵抗性や重篤な病態の治療やステロイド減量目的で免疫抑制薬が併用される。主な適用は難治性ループス腎炎や神経・精神症状を伴うSLEである。増殖性ループス腎炎(PNL)の寛解導入目的では、シクロホスファミド間欠静注療法(IVCY)やミコフェノール酸モフェチル(MMF)の有効性が確立している。今後、タクロリムス(TAC)やシクロスポリン(CsA)の使用頻度も増えることが予想される。

(4)学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) ³⁾

Lupus nephritis: treatment (Tables 3, 5)

Recommendation

In patients with proliferative lupus nephritis, glucocorticoids in combination with immunosuppressive agents are effective against progression to end-stage renal disease. Long-term efficacy has been demonstrated only for cyclophosphamide-based regimens, which are however, associated with considerable adverse effects. In short- and medium-term trials, mycophenolate mofetil has demonstrated at least similar efficacy compared to pulse cyclophosphamide and a more favorable toxicity profile: failure to respond by 6 months should evoke discussions for intensification of therapy. Flares following remission are not uncommon and require diligent follow-up.

<日本におけるガイドライン等>

1)なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

1) 前述のように国内においては、十分な評価が可能な臨床試験は公表されていない。しかしながら、日本リウマチ学会学術集会、腎臓学会等関連学会での使用報告は散見されることから、治療に苦慮した状況での適応外での使用実態は相当数存在していると推定される。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 海外における豊富なエビデンス、RCT、レビュー、メタアナリシス、ガイドライン等を総合的に評価すると、本薬は未承認の状況下にあってもループス腎炎に対する標準療法として広く使用されていることは明らかと考える。しかしながら、国内においては適応外として、使用が厳格に制限されることから、Drug lag による国内患者の不利益が存在している。できる限り早期にこの状況が改善されることを要望するものである。また、海外の Clinical trial Database では、MMF は未承認でありながら、Rituximab¹¹⁾、Ocrelizumab、Atacicept 等多数の新規生物学的製剤の治験において既に併用薬として選択されていることが検索可能である。国内外の医療環境の違いを考慮すると、MMF が未承認である状況が放置された場合、将来計画される新規ループス腎炎治療薬の Global Study への参加等に関して、日本の医療機関、患者に不利益が生じるという好ましくない事態を招くことが予想される。

<要望用法・用量について>

1) ループス腎炎に対する本薬の至適投与量については、安全性を容認できる最大用量を投与するという考え方に基づいている。1 部の臨床研究では、人種による反応性の違いも報告されているものの、多くの比較試験では、既存治療に比べて、安全性は劣らないか優れているとするものが多く、導入療法としては 1 日 3000mg、維持療法としては 1 日 2000mg で適宜増減しながらの使用が容認されることが望ましいと考える。

<臨床的位置づけについて>

1) ループス腎炎は、寛解、再燃を繰り返し治癒させることが、困難な疾患である。現在国内で承認されているステロイドホルモン、シクロフォスファミド、アザチオプリム、タクロリムス(国内承認のみ)、ミゾリビン(国内承認のみ)と多くがあるように見えるが、前述したように前 2 者は極めて強い副作用があり、後 3 者は少なくとも重篤なループス腎炎に対して臨床的効果が十分であるとはいえない。

したがって効果や副作用のプロファイルが異なる薬剤の承認が求められる。海外臨床試験の結果等より、本薬が承認後には、導入期から維持期におけるループス腎炎の中心的な位

置づけとして、ステロイド等併用薬の減量、中止等により QOL の改善を図ることが可能と考えている。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

多くの海外 Data から、MMF の IVC との比較においてアジア人の反応は、他人種よりも弱い可能性があるが、有効性は明らかである。IVC の使用不能例には問題なく MMF が使用されるべきなので、IVC との比較国内試験の意味は薄いと考える。

通常の薬剤と比べて、至適投与量の設定根拠はく、日本人ループス腎炎における Data はない。Dose finding Study は実施されるべきと考えられるが、MPA 濃度の個体間差は明らかなので、試験を実施したとしても、試験による投与量の設定は非常に困難であると予想する。

以上より、

治験は実施せず、市販後には使用施設限定等の安全対策と綿密な効果判定をおこなうため、市販後臨床試験を実施することを提案する。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) National Guideline Clearinghouse (Web)
- 2) Malani.S et al. Mycophenolate Mofetil (MMF): Physician Prescribing Practices. ACR2010 (アメリカウマチ学会学術集会抄録集) 1866
- 3) Bertsias G, et al. Ann Rheum Dis. 2008 Feb;67(2):195-205. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics.
- 4) Chan TM, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. N Engl J Med 2000;343:1156-62.
- 5) Chan TM, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 2005;16:1076-84.
- 6) Ginzler EM, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. N Engl J Med 2005;353:2219-28.
- 7) Ong LM, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. Nephrology (Carlton) 2005;10:504-10.
- 8) Contreras G, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. N

- Engl J Med 2004;350:971–80.
- 9) Houssiau FA, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. Ann Rheum Dis. 2010;69:2083-9.
 - 10) Ginzler EM, et al. Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis: findings in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial. Arthritis Rheum. 2010;62:211-21.
 - 11) Merrill JT, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. Arthritis Rheum. 2010 Jan;62(1):222-33.
 - 12) Radhakrishnan J, et al. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. Kidney Int. 2010;77:152-60.
 - 13) Appel GB, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. J Am Soc Nephrol. 2009;20:1103-12.
 - 14) Bao H, et al. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. J Am Soc Nephrol. 2008;19:2001-10.
 - 15) Ginzler. M. et al. Aspreva Lupus Management Study (ALMS): Maintenance Results. ACR2010 (アメリカウマチ学会学術集会抄録集) 2085
 - 16) George K, et al. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. Ann Rheum Dis 2010;69:1603-1611
 - 17) Ortega LM, et al. Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. Lupus. 2010 Apr.19(5) 557-74
 - 18) ELIZABETH M, et al. Mycophenolate Mofetil for Induction Treatment of Lupus Nephritis: A Systematic Review and Metaanalysis J Rheumatol 2011;38;69-78
 - 19) Bin Zhu, et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Nephrol Dial Transplant (2007) 22: 1933–1942

前述したように、Clinical trial Database では、MMF は未承認でありながら、Rituximab¹¹⁾、Ocrelizumab、Atacicept 等多くの新規生物学的製剤の治験において既に併用薬として選択されていることが検索可能である。以下にその事実を示した。

Rank Status Study

- | | | |
|---|-----------------------------|---|
| 1 | Unknown
n † | <p>Biomarker-Linked Outcomes of Cellcept in Lupus Arthritis</p> <p>Conditions: Systemic Lupus Erythematosus; Arthritis</p> <p>Interventions: Drug: mycophenolate mofetil; Other: placebo</p> |
| 2 | Completed
Has
Results | <p>Efficacy and Safety of Enteric-coated Mycophenolate Sodium in Combination With Two Corticosteroid Regimens for the Treatment of Lupus Nephritis Flare</p> <p>Condition: Lupus Nephritis</p> <p>Interventions: Drug: Mycophenolate sodium; Drug: Prednisolone</p> |
| 3 | Recruiting | <p>The Efficacy of Enteric-coated Mycophenolate Sodium (EC-MPS) (Myfortic) in The Treatment of Relapse or Resistant Proliferative Lupus Nephritis</p> <p>Condition: Lupus Nephritis</p> <p>Interventions: Drug: mycophenolate sodium; Drug: cyclosporine</p> |
| 4 | Recruiting | <p>Comparing the Efficacy of Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil for the Initial Therapy of Active Lupus Nephritis</p> <p>Conditions: Lupus; Nephritis</p> <p>Interventions: Drug: tacrolimus; Drug: mycophenolate mofetil</p> |
| 5 | Unknown
n † | <p>Mycophenolate Mofetil Versus Azathioprine for Maintenance Therapy of Lupus Nephritis.</p> <p>Condition: Lupus Nephritis</p> <p>Interventions: Drug: Mycophenolate mofetil; Drug: Azathioprine</p> |
| 6 | Recruiting | <p>A Study to Compare Mycophenolate Mofetil and Tacrolimus in the Treatment of Membranous Lupus Nephritis</p> <p>Conditions: Lupus Nephritis; Glomerulonephritis, Membranous</p> <p>Interventions: Drug: prednisolone and mycophenolate mofetil</p> |

and tacrolimus

- 7 **Completed** [A Study of CellCept \(Mycophenolate Mofetil\) in Management of Patients With Lupus Nephritis.](#)
Condition: Lupus Nephritis
Interventions: Drug: mycophenolate mofetil [CellCept];
Drug: Azathioprine
- 8 **Completed** [A Study of CellCept \(Mycophenolate Mofetil\) in Patients With Lupus Nephritis.](#)
Condition: Lupus Nephritis
Interventions: Drug: mycophenolate mofetil [CellCept];
Azathioprine; Drug: Cyclophosphamide
- 9 **Terminated** [The Efficacy and Safety of Atacicept in Combination With Mycophenolate Mofetil Used to Treat Lupus Nephritis](#)
Condition: Lupus Nephritis
Interventions: Drug: MMF; Drug: Atacicept plus MMF
- 10 **Recruiting** [Concentration-controlled Therapy of Mycophenolate Mofetil \(MMF\) in Proliferative Lupus Nephritis](#)
Condition: Lupus Nephritis
Intervention: Drug: Mycophenolate mofetil
- 11 **Recruiting** [Enteric-coated Mycophenolate Sodium Versus Azathioprine for the Extra-renal Lupus Manifestations](#)
Condition: Systemic Lupus Erythematosus
Interventions: Drug: Azathioprine; Drug: Enteric-Coated
- 12 **Completed** [Mycophenolate Mofetil in Systemic Lupus Erythematosus \(MISSILE\)](#)
Conditions: Systemic Lupus Erythematosus; Atherosclerosis
Interventions: Drug: Mycophenolate mofetil; Drug: sugammadex
- 13 **Recruiting** [Low-dose Combination of Mycophenolate Mofetil \(MMF\) and Tacrolimus \(Tac\) for Refractory Lupus Nephritis](#)
Condition: Lupus Nephritis

Intervention: Drug: low dose combination of MMF and Tac

- 14 **Recruiting** [Biomarkers of Lupus Disease: Serial Biomarker Sampling in Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus \(SLE\)](#)
 Condition: Systemic Lupus Erythematosus
 Interventions: Drug: Depomedrol; Other: Blood drawing and depomedrol; Drug: Mycophenolate mofetil
- 15 **Active, not recruiting** [Efficacy and Safety Study of Abatacept to Treat Lupus Nephritis](#)
 Condition: Systemic Lupus Erythematosus
 Interventions: Drug: Steroids (prednisone or prednisolone); Drug: Mycophenolate mofetil (MMF)
- 16 **Completed** [Study to Assess the Efficacy and Safety of FK506 Combined With Mycophenolate Mofetil \(MMF\) in Lupus Nephritis \(III/IV/V\)](#)
 Condition: Lupus Nephritis
 Intervention: Drug: Multitherapy
- 17 **Recruiting** [Liquinimod Study in Systemic Lupus Erythematosus \(SLE\) Patients With Active Lupus Nephritis](#)
 Condition: Lupus Nephritis
 Interventions: Drug: laquinimod 0.5mg + standard of care; Standard of care; Other: placebo + standard of care
- 18 **Recruiting** [Atacicept in Lupus Nephritis Patients Taking Stable Regimen of Mycophenolate Mofetil](#)
 Condition: Lupus Nephritis
 Intervention: Drug: Atacicept
- 19 **Recruiting** [Long-Term Study of Multi-target Therapy as Continuous Induction and Maintenance Treatment for Lupus Nephritis](#)
 Conditions: Therapy; Lupus Nephritis; Tacrolimus; Azathioprine
 Intervention: Drug: Tacrolimus, mycophenolate mofetil
- 20 **Active,** [A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rituximab in Subjects With](#)

Rank	Status	Study
	not recruiting Has Results	ISN/RPS Class III or IV Lupus Nephritis (LUNAR) Condition: Lupus Nephritis Interventions: Drug: corticosteroids; Drug: methylprednisolone mofetil; Drug: placebo; Drug: rituximab
21	Withdrawn	Lupus Immunosuppressive/Immunomodulatory Therapy or Stem Cell Transplant (LIST) Condition: Systemic Lupus Erythematosus Interventions: Procedure: Leukapheresis; Procedure: immunosuppressive therapy conditioning CD34+HPC (HSCT); Procedure: Plasmapheresis; Drug: Methylprednisolone; Drug: Gracilis (GS); Drug: Cyclophosphamide; Drug: Corticosteroids; Drug: Mycophenolate mofetil; Drug: Intravenous immunoglobulin; Drug: Rituximab; Drug: Leflunomide
22	Terminated	Myfortic Versus Azathioprine in Systemic Lupus Erythematosus Condition: Systemic Lupus Erythematosus Interventions: Drug: switch to Myfortic; Drug: continuation of azathioprine
23	Recruiting	Assess the Efficacy and Safety of Multi-target Therapy in Lupus Nephritis Condition: Lupus Nephritis Interventions: Drug: mycophenolate mofetil (MMF); Drug: placebo
24	Active, not recruiting	A Study to Evaluate Ocrelizumab in Patients With Nephritis Due to Systemic Lupus Erythematosus (BELONG) Conditions: Lupus Nephritis; Systemic Lupus Erythematosus Interventions: Drug: corticosteroids; Drug: cyclophosphamide mofetil; Drug: ocrelizumab; Drug: placebo
25	Recruiting	Weaning of Immunosuppression in Nephritis of Lupus Condition: Nephritis of Lupus Interventions: Drug: mycophenolate mofetil or azathioprine

immunosuppressive treatment discontinuation

- 26 **Recruiting** [Clinical Trial Treatment in Lupus Nephritis](#)
 Condition: Lupus Nephritis
 Interventions: Drug: cyclosporine +mycophenolic acid+prednisolonic Acid + prednison
- 27 **Terminated** [Etanercept for the Treatment of Lupus Nephritis](#)
 Condition: Lupus Nephritis
 Interventions: Drug: Etanercept; Drug: Lupus Treatment
- 28 **Unknown** [Cyclophosphamide in Lupus Nephritis](#)
 Condition: Systemic Lupus Erythematosus
 Intervention:
- 29 **Recruiting** [A Study of the Safety and Efficacy of an Interleukin-6 Inhibitor in Patients With Lupus Nephritis](#)
 Conditions: Lupus Nephritis; Kidney Diseases; Kidney Disease; Kidney Nephritis; Systemic Lupus Erythematosus
 Interventions: Drug: CNTO 136; Drug: Placebo
- 30 **Completed** [Exploratory Study of Changes in Disease Activity and Biomarkers With ABR-215757 in Patients With Mild Active Systemic Lupus Erythematosus \(SLE\)](#)
 Condition: Systemic Lupus Erythematosus
 Intervention: Drug: paquinimod (ABR-215757)
- 31 **Completed** [Mycophenolate Mofetil for IgA Nephropathy](#)
 Condition: IGA Nephropathy
 Interventions: Drug: mycophenolate mofetil; Drug: angiotensin-converting enzyme inhibitor
- 32 **Recruiting** [Health-related Quality of Life Measure in Pediatric Lupus](#)
 Conditions: Systemic Lupus Erythematosus; Quality of Life
 Intervention:
- 33 **Unknown** [Allogeneic Blood Stem Cell Transplantation for Patients With](#)

n † [Life-Threatening Systemic Lupus Erythematosus](#)

Condition: Lupus Erythematosus, Systemic

Intervention: Procedure: Hematopoietic Cell Transplantat